ISBN 1188–4169

Relevé des maladies transmissibles au Canada

Vol . 22–19 Date de publication : 1er octobre 1996

Contenu du présent numéro : *(nombres de pages: 5)*

		Pagination officielle :
INFECTIONS INVASIVES À PNEUMOCOQUES : ISOLATS RÉSISTANTS À LA PÉNICILLINE DANS 10 HÔPITAUX POUR ENFANTS, 1991-1994	F–1	157–159, 162–163
SOUCHES DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* AYANT UNE SENSIBILITÉ RÉDUITE À LA PÉNICILLINE G — COLOMBIE-BRITANNIQUE	F-4	163–164
SOMMAIRE DES MALADIES À DÉCLARATION OBLIGATOIRE	F–5	160–161

Les références doivent renvoyer aux numéros de page de la copie imprimée et non à ceux de la copie communiquée par télécopieur.

INFECTIONS INVASIVES À PNEUMOCOQUES : ISOLATS RÉSISTANTS À LA PÉNICILLINE DANS 10 HÔPITAUX POUR ENFANTS, 1991-1994

Introduction

Streptococcus pneumoniae est un important agent pathogène pour l'humain, bien connu pour son rôle étiologique dans l'otite moyenne, la pneumonie, la bactériémie et la méningite. S'il est vrai qu'autrefois cette bactérie était toujours sensible à la pénicilline, ce n'est plus aujourd'hui une certitude sur laquelle on peut compter[1]. Depuis des décennies[2], on a détecté des isolats relativement résistants à la pénicilline (avec des concentrations minimales inhibitrices [CMI] de 0,10 à 1,00 µg/mL), mais cette résistance ne nuisait au traitement que dans le cas de certaines affections, telles que la méningite[3]. La prévalence d'isolats relativement résistants a augmenté rapidement au cours des 10 dernières années dans de nombreux pays[1]. Certains pneumocoques ont également développé une forte résistance à la pénicilline (CMI ≥ à 2,0 µg/mL), qui est de plus en plus fréquente dans bien des régions[1,4]. Le traitement est d'autant plus compliqué[5] que ces isolats sont souvent résistants à plusieurs antibiotiques[1].

Un rapport récent portant sur la région de Toronto a révélé que 20 des 274 isolats de pneumocoques (7,3 %) analysés étaient résistants à la pénicilline, dont 6 (2,2 %) étaient très résistants[6]. On a également détecté des souches résistantes au Québec[7]. Ces rapports nous amènent à nous interroger sur l'ampleur du problème ailleurs au Canada. Le réseau de surveillance active en milieu hospitalier appelé Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins (IMPACT) recueille des renseignements sur les isolats de pneumocoques dans 10 hôpitaux pédiatriques depuis 1991. Le présent rapport fournit des données préliminaires sur la sensibilité à la pénicilline de plus de 900 isolats.

Méthodologie

L'organisation du programme IMPACT a déjà été décrite[8]. Les 10 hôpitaux participants sont disséminés un peu partout au pays et regroupent environ 80 % des lits de soins pédiatriques tertiaires au Canada. Cette enquête, entreprise au début de 1993, comportait une étude rétrospective de cas pour la période de 1991-1992 et une étude prospective de cas allant jusqu'au 31 décembre 1994. Les cas ont été sélectionnés selon des critères uniformes, à partir des diagnostics lors du congé de l'hôpital et des dossiers de laboratoire, pendant les 4 années de l'enquête. Les infirmières-surveillantes dans chaque hôpital ont résumé les données sur les cas sur une formule conçue à cette fin. Les rapports de cas ont été compilés et analysés à un centre de coordination.

Pour qu'une infection réponde à la définition de cas d'une infection invasive, il faut que *S. pneumoniae* ait été isolé dans le sang, le liquide céphalorachidien ou d'autres sites stériles. Tous les centres participants ont soumis systématiquement les isolats invasifs à des épreuves de dépistage de la résistance à la pénicilline à l'aide de la méthode du disque d'oxacilline (1 µg) de Kirby-Bauer. Les laboratoires ont utilisé divers critères pour sélectionner les isolats qui devaient faire l'objet d'une recherche de la CMI de pénicilline. On retrouvait habituellement parmi les isolats choisis ceux qui présentaient une résistance lors des tests de dépistage. Les méthodes de laboratoire n'étaient pas uniformes d'un centre à l'autre.

L'étude a été approuvée par les comités de révision de chaque hôpital.

Résultats

En tout, 955 isolats ont été identifiés: 922 (97 %) ont été soumis à un test de dépistage (antibiogramme au moyen d'un disque d'oxacilline) et on a déterminé la CIM de pénicilline pour 344 souches (36 %) . La proportion d'isolats testés a augmenté progressivement, passant entre 1991 et 1994 de 94 % à 99,6 %. Deux centres hospitaliers à Montréal et un à Ottawa ont effectué 98 % des tests. La plupart des hôpitaux ont déterminé la CIM uniquement dans le cas des isolats qui étaient positifs aux tests de dépistage.

Tableau 1
Résultats des tests de détection de la résistance à la pénicilline des pneumocoques dans les hôpitaux participants au programme IMPACT

Année	Nombre total d'isolats	Antibiogramme (oxacilline)		CIM de pénicilline µg/mL			
		N^{bre} résistants/N^{bre} testés	%	N^{bre} testés	< 0.10	0.10 - 1.0	≥ 2.0
1991	233	4/219	1.8	78	75	3	0
1992	263	9/252	3.6	93	86	6	1
1993	225	3/218	1.4	72	71	1	0
1994	234	10/233	4.3	101	93	5	3
TOTAL	**955**	**26/922**	**2.8**	**344**	**325**	**15**	**4**

Les résultats des tests sont résumés au Tableau 1. La prévalence d'isolats résistants à l'oxacilline s'établissait à 2,8 %, sans qu'aucune tendance temporelle ne se dessine clairement. Parmi les 344 isolats qui ont été soumis au second test, 15 présentaient une résistance intermédiaire à la pénicilline (CIM 0,10 à 1,0 µg/mL) et quatre une résistance élevée (CIM ≥ 2,0 µg/mL). La CIM la plus élevée observée était de 2,0 µg/mL. Les isolats très résistants à la pénicilline étaient plus nombreux en 1994 (trois isolats) que dans les 3 années précédentes prises ensemble (seulement un isolat en 1992, p = 0,04, chi-carré de Pearson). Les quatre isolats présentant une forte résistance ont été observés à Montréal. Douze des 15 isolats affichant une résistance intermédiaire ont également été relevés dans les hôpitaux de Montréal. À Québec, comme à Ottawa et à Toronto, on a répertorié un seul cas de résistance intermédiaire.

Sur les 26 isolats résistant à l'oxacilline, 18 ont fait l'objet d'un test pour déterminer la CIM de pénicilline. Seize affichaient une résistance intermédiaire ou élevée alors que deux étaient sensibles à la pénicilline.

En outre, trois des isolats étudiés présentaient une résistance intermédiaire à la pénicilline même s'ils étaient sensibles à l'oxacilline. Leurs CIM variaient entre 0,12 et 0,30 µg/mL. Ils ont été testés dans des laboratoires qui effectuaient systématiquement des antibiogrammes (oxacilline) et une mesure des CIM de la pénicilline pour tous les isolats.

Commentaires

Cette étude multicentrique fournit des données à jour sur les taux de résistance à la pénicilline parmi les pneumocoques isolés chez les enfants atteints d'une infection invasive. La taille de la série de cas étudiés de même que le fait que l'échantillon a été prélevé à l'échelle nationale viennent accroître la validité des résultats obtenus. Toutefois, il ne faudrait pas appliquer ces données aux infections localisées chez les enfants (telles que l'otite moyenne) ni aux infections chez les adultes parce qu'il peut s'agir de populations de pneumocoques différentes, qui s'accompagnent de taux différents de résistance[1].

Les laboratoires qui ont procédé aux analyses étaient situés dans des hôpitaux universitaires et participaient à des examens annuels d'agrément. Bien que les données sur la sensibilité ont été obtenues au moyen d'antibiogrammes effectués systématiquement dans les hôpitaux participants, les méthodes utilisées n'étaient pas standardisées d'un centre à l'autre. La proportion d'isolats soumis à des tests de dépistage variait très peu d'un centre à l'autre et a augmenté entre 1991 et 1994, passant de 94 % à 99,6 %. En l'absence de toute directive centrale concernant le dépistage, il est réconfortant de noter que tous les hôpitaux ont dès 1991 ou même avant réalisé systématiquement des antibiogrammes standard (oxacilline) dans le cas d'isolats responsables d'infections invasives. Le test de dépistage de la sensibilité à l'oxacilline est utile en ce qu'il permet de prédire une sensibilité réduite à la pénicilline. Ce test est très sensible mais moins spécifique. Jusqu'à 14 % des souches qui ont des plages d'inhibition de < 20 mm peuvent se révéler sensibles à la pénicilline, présentant habituellement des CIM limites d'environ 0,06 µg/mL[9]. Nous avons nous-mêmes relevé cette discordance dans 11 % de nos isolats (2 sur 18), ce qui correspond aux données publiées. Il est rare que le test de dépistage de la sensibilité à l'oxacilline ne permette pas de déceler une sensibilité réduite à la pénicilline. Aucune souche de ce type n'a été retrouvée dans une étude portant sur 248 isolats[9]. Il était donc étonnant de trouver trois souches de ce type dans nos 344 isolats. L'explication tient peut-être à l'absence de méthodes standardisées de laboratoire pour la réalisation de ce test de dépistage ou à un taux d'erreur dans le test non décelé auparavant. Nos isolats, qui avaient été entreposés, font actuellement l'objet d'un nouveau test au Centre national pour les streptocoques à Edmonton. Cela nous aidera à standardiser les tests de dépistage et de sensibilité à l'échelle nationale et à clarifier le taux de pénicillino-résistance dans la collection complète d'isolats.

Rares étaient les pneumocoques qui affichaient une résistance intermédiaire ou élevée à la pénicilline. Sur les 900 isolats testés, 2,8 % étaient résistants à l'oxacilline. Des tests de confirmation n'ont pas été effectués dans tous les cas; on a cependant découvert 15 isolats qui présentaient une résistance intermédiaire à la pénicilline (1,6 % des isolats soumis au test de dépistage) et quatre qui étaient très résistants (0,4 % des isolats soumis au test de dépistage). Il ne se dégageait aucune tendance temporelle dans la prévalence de la résistance intermédiaire, dont le taux s'apparentait à celui relevé en Alberta entre 1974 et 1976, soit 2,4 %[2]. Le nombre de souches très résistantes était trop peu élevé pour qu'on puisse parler sérieusement de tendance temporelle. Néanmoins, le taux observé en 1994 était beaucoup plus élevé que dans les 3 années précédentes (p = 0,04, chi-carré de Pearson). Des hausses subites du nombre d'isolats résistants ont été enregistrées dans certaines régions des États-Unis[4], ce qui laisse planer la possibilité de problèmes plus graves au Canada.

La majorité des isolats résistants que nous avons étudiés provenait de Montréal. Les quatre souches très résistantes y ont été isolées, de même que 12 des 15 souches présentant une résistance intermédiaire. Les autres isolats résistants provenaient d'autres hôpitaux du centre du Canada, quoique certains aient également été détectés à Calgary. Les analyses approfondies effectuées dans les hôpitaux de Montréal peuvent avoir influé sur la distribution des cas, mais il est plus probable que cette dernière témoigne de la plus forte prévalence de pneumocoques résistants dans cette région, comme l'ont montré certains rapports antérieurs[7]. On retrouve la même situation à Toronto[6], mais les souches résistantes qui y ont été isolées n'avaient pas été prélevées uniquement chez des enfants.

Pour un clinicien, il est plus important de savoir qu'il existe des cas documentés d'infections par des pneumocoques très résistants au Canada que de connaître la prévalence exacte ou la distribution géographique de ces infections. Devant tout nouveau cas, il faut donc envisager la possibilité d'une résistance aux antibiotiques, particulièrement dans le cas d'enfants atteints d'infections à pneumocoques qui peuvent être mortelles[5]. On effectuera ainsi un antibiogramme pour tous les pneumocoques isolés dans le sang, le liquide céphalorachidien ou d'autres sites normalement stériles, suivi d'une détermination des CIM de pénicilline dans le cas des isolats qui ont présenté une résistance à l'antibiogramme. Face à une telle situation, il semble également nécessaire d'exercer une surveillance continue à l'échelle nationale s'accompagnant de mesures rapides de lutte contre l'infection.

Remerciements

Les Laboratoires Lederle Praxis ont financé ce projet par le biais d'une subvention accordée à la Société canadienne de pédiatrie.

Références

1. Appelbaum PC. *Antimicrobial resistance in **Streptococcus pneumoniae** : an overview*. Clin Infect Dis 1992;15:77-83.
2. Dixon JMS, Lipinski AE, Graham MEP. *Detection and prevalence of pneumococci with increased resistance to penicillin*. Can Med Assoc J 1977;117:1159-61.
3. Ahronheim GA, Reich B, Marks MI. *Penicillin-insensitive pneumococci*. Am J Dis Child 1979;133:187-91.
4. Butler JC, Hofmann J, Elliot JA et coll. *Continued emergence of drug-resistant **Streptococcus pneumoniae** in the United States*. Dans: Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1995 Sept 17-20, San Francisco (CA). Washington: American Society for Microbiology, 1995:41. Abstract C14.
5. Friedland IR, Istre GR. *Management of penicillin-resistant pneumococcal infections*. Pediatr Infect Dis J 1992;11:433-35.
6. Simor AE, Rachlis A, Louie L et coll. *Emergence of penicillin-resistant **Streptococcus pneumoniae** in southern Ontario, 1993-94*. Can J Infect Dis 1995;6:157-60.
7. Jetté L, Ringuette L. ***Streptococcus pneumoniae** ayant une sensibilité réduite à la pénicilline G — Québec*. RMTC 1994;20:69-70.
8. Membres du groupe IMPACT du LLCM/SCP. *IMPACT monitoring network : a better mousetrap*. Can J Infect Dis 1993;4:194-95.
9. Jorgensen JH, Swenson JM, Tenover FC et coll. *Development of interpretive criteria and quality control limits for broth microdilution and disk diffusion antimicrobial susceptibility testing of **Streptococcus pneumoniae***. J Clin Microbiol 1994; 32:2448-59.

Source : *D^r D Scheifele, BC's Children's Hospital, Vancouver; D^r R Gold, MPH, Hospital for Sick Children, Toronto; D^r V Marchessault, Société canadienne de pédiatrie, Ottawa; D^r J Talbot, PhD, Centre national pour les streptocoques, Edmonton; et les membres du Groupe IMPACT du LLCM/SCP.*

Commentaires de la rédaction

Les responsables de la santé publique et les cliniciens du monde entier commencent à être préoccupés par l'apparition de souches de *Streptococcus pneumoniae* ayant une sensibilité réduite à la pénicilline. S'il est vrai que plusieurs hôpitaux canadiens font état de taux de pénicillino-résistance de < 10 % pour les pneumocoques, il reste qu'au moins une grande ville américaine a signalé un taux de 25 % en 1994[1]. Le réseau IMPACT est unique en ce qu'il fournit constamment des renseignements sur les pneumocoques résistants à la pénicilline dans tout le pays. L'étude qui vient d'être décrite porte sur la sensibilité à la pénicilline de 955 isolats de pneumocoques prélevés dans des sites stériles chez des enfants de < 5 ans traités dans les 10 hôpitaux canadiens participants. Au cours de la période s'échelonnant entre 1991 et 1994, on a enregistré des taux de sensibilité intermédiaire et de résistance à la pénicilline de l'ordre de 1,6 % et 0,4 %, respectivement. Ces données, alliées aux résultats compilés actuellement pour les patients de tout âge dans le cadre du Système de surveillance par unité de santé sentinelle du LLCM, permettront de clarifier la situation à l'échelle nationale pour ce qui est des souches de *S. pneumoniae* présentant une sensibilité réduite à la pénicilline. Ces renseignements viendront compléter les données similaires recueillies à l'échelle internationale.

L'émergence de souches de pneumocoques résistantes à la pénicilline devrait encourager l'administration de vaccins polysaccharidiques contre le pneumocoque aux groupes recommandés. Une nouvelle génération de vaccins conjugués protéines-polysaccharides, qui provoquent une réponse immunologique chez les jeunes enfants, est en train d'être mise au point et devrait fournir un autre outil de prévention. Les réseaux de surveillance tels que le programme IMPACT offrent l'avantage supplémentaire d'être en mesure de surveiller à l'échelle nationale la distribution des sérotypes de *S. pneumoniae*. Bien qu'il n'en soit pas question ici, ces données aideront à prédire l'efficacité de ces vaccins conjugués et à s'assurer qu'ils confèrent une protection contre les principaux sérotypes en circulation.

Référence

1. Hoffman J, Cetron MS, Farley MM. *The prevalence of drug-resistant **Streptococcus pneumoniae** in Atlanta*. N Engl J Med 1995;333:481-86.

SOUCHES DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* AYANT UNE SENSIBILITÉ RÉDUITE À LA PÉNICILLINE G — COLOMBIE-BRITANNIQUE

Trois cas de pneumonie à pneumocoques présentant une sensibilité réduite à la pénicilline G ont été observés dans un établissement de soins prolongés de la Colombie-Britannique.

Le premier cas, survenu en mars 1994, est celui d'un résident âgé de 91 ans. Le patient a été transporté dans un hôpital de soins actifs, où l'on a diagnostiqué une pneumonie et une pleurésie. *Streptococcus pneumoniae* a été isolé à partir des prélèvements sanguins et l'on a constaté une résistance à la pénicilline en utilisant un disque imprégné de 1 µg d'oxacilline (test de Kirby-Bauer modifié, fabriqué par Oxoid). Le patient a par la suite été traité; il s'est rétabli de sa pneumonie et est retourné à l'établissement de soins prolongés en question.

Les deux autres cas se sont produits en octobre 1994. Dans un cas, il s'agissait d'une femme de 69 ans résidant dans cet établissement qui a été transportée au même hôpital de soins actifs le 13 octobre 1994, et chez qui l'on a diagnostiqué une bronchopneumonie. Cette fois encore, on a isolé *S. pneumoniae* dans les prélèvements sanguins et l'on a observé une résistance à la pénicilline en utilisant un disque d'oxacilline. La concentration minimale inhibitrice (CMI) de la souche isolée était de 0,25 mg/L (sensibilité intermédiaire à la pénicilline correspondant à une CMI de 0,1 à 1,0 mg/L). La patiente est décédée le 15 octobre 1994 malgré un traitement antibiotique associant ceftriaxone, érythromycine et pénicilline G.

Le 28 octobre 1994, un homme de 89 ans résidant également dans cet établissement a été admis au même hôpital pour une bronchopneumonie. Les prélèvements sanguins ont permis d'isoler une souche de *S. pneumoniae* pénicillino-résistante. La souche pour laquelle on a déterminé une CMI était la même pour ce patient que dans le cas survenu plus tôt en octobre. Le patient a reçu de l'érythromycine par voie intraveineuse et, par la suite, de la ceftriaxone pour traiter la surinfection. Il s'est rétabli et est retourné au centre d'hébergement le 11 novembre 1994.

En tout, l'hôpital de soins actifs a enregistré cinq cas de pneumonie pénicillino-résistante depuis décembre 1993; à cette époque, un patient atteint d'un cancer du poumon métastatique était décédé d'une pneumonie à pneumocoques pénicillino-résistante qu'il avait vraisemblablement contractée à Seattle. Après son décès, toutes les cultures positives pour *S. pneumoniae*, peu importe l'origine du prélèvement, ont été soumises à une épreuve visant à déterminer la sensibilité de la souche à la pénicilline au moyen d'un disque d'oxacilline. En plus de ce cas et des trois cas enregistrés au centre d'hébergement, un cas non relié a été observé en mars 1994 chez un homme séropositif pour le VIH présentant une pneumonie à pneumocoques.

L'établissement de soins prolongés en question loge 78 personnes et est également doté d'un lit consacré aux soins de relève d'urgence. L'âge moyen des résidents est d'environ 88 ans et aucun n'a < 65 ans. Il n'y avait aucun lien manifeste entre les trois cas. Les deux cas d'octobre 1994 vivaient dans des parties différentes de l'établissement. Trente-huit résidents d'un établissement de soins intermédiaires situé à proximité se rendaient souvent à cet établissement pour se faire coiffer ou participer à des activités sociales. On suppose que les résidents des deux établissements n'avaient pas reçu de vaccin antipneumococcique étant donné que la Colombie-Britannique n'est pas dotée d'un tel programme d'immunisation.

Les services d'épidémiologie des maladies transmissibles du *British Columbia Centre for Disease Control* ont été avisés de ces cas le 3 novembre 1994. On a alors décidé de lancer un programme d'immunisation aussi bien pour les résidents du centre d'hébergement que pour ceux de l'établissement de soins intermédiaires situé à proximité. Les infirmières hygiénistes du service local de santé publique, aidées du personnel de l'établissement de soins prolongés, ont vacciné 65 des 78 résidents le 8 novembre 1994. Onze des résidents ont refusé de se faire vacciner, un pensionnaire était malade et un autre était à l'hôpital (le dernier cas mentionné plus haut). Trente-trois des 38 résidents de l'établissement de soins intermédiaires ont également été immunisés. Aucune réaction indésirable n'a été signalé. Le centre d'hébergement a conservé une quantité supplémentaire de vaccin pour les futures admissions.

Le 12 décembre 1994, un cas de pneumonie clinique s'est déclaré chez un pensionnaire du centre, âgé de 66 ans. Celui-ci a été hospitalisé le 14 décembre 1994 et est décédé le 16 décembre 1994. On a découvert la présence d'une souche de *S. pneumoniae* pénicillino-résistante. Il avait reçu le vaccin antipneumococcique le 8 novembre 1994 dans le cadre du programme d'immunisation des résidents de l'établissement.

Des échantillons de chacun des quatre cas ont été envoyés au laboratoire central à des fins de groupage. Dans tous les cas, il s'agissait du sérotype 9L de *S. pneumoniae*, présentant une résistance intermédiaire à la pénicilline.

En septembre 1996, aucun autre cas de *S. pneumoniae* pénicillino-résistant n'avait été enregistré chez les résidents du centre. On a cessé d'administrer le vaccin contre le pneumocoque aux nouvelles personnes admises.

Remerciements

Le personnel du service de santé publique de South Okanagan a apporté sa contribution à l'enquête portant sur ces cas et au programme d'immunisation institué dans l'établissement de soins prolongés.

Source : *D^r P Daly, D^re A Bell, CM, MHSc, Communicable Disease Epidemiology Services, British Columbia Centre for Disease Control, Vancouver; J DeHeer, RN, BSN, D^r JD Rolf, Dr G Randhawa, Kelowna General Hospital (Colombie-Britannique).*

Sommaire des maladies à déclaration obligatoire

Ce tableau ne sera plus inclus dans la copie du Relevé des maladies transmissibles communiquée électroniquement. Les lecteurs désirant avoir cette information doivent appeler la ligne du télécopieur (1-613-941-3900) et choisir l'index pour obtenir le numéro d'accès.

Les tableaux déjà publiés électroniquement (télécopie) du RMTC figurent dans l'index sous le titre mentionné en rubrique.

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. Santé Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Conseillers scientifiques : D[r] John Spika (613) 957-4243
D[r] Fraser Ashton (613) 957-1329
Rédactrice en chef : Eleanor Paulson (613) 957-1788
Rédactrice adjointe : Nicole Beaudoin (613) 957-0841
Éditique : Joanne Regnier

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à la Rédactrice en chef, Laboratoire de lutte contre la maladie, Pré Tunney, Ottawa (Ontario) K1A 0L2.

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :
Agent des abonnements — N[o] de téléphone : (613) 731-8610, poste 2028
Association médicale canadienne — Télécopieur : (613) 523-0937
B.P. 8650
Ottawa (Canada) K1G 0G8

Prix par année : 75 $ + TPS au Canada; 97,50 $ US à l'étranger.
© Ministre de la Santé nationale et du Bien-être social 1996

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par internet en utilisant un explorateur Web, à http://hpb1.hwc.ca:8300 ou à l'aide de Gopher, à hpb1.hwc.ca port 7300.